Πνευμονική Υπέρταση κατά τη Διάρκεια Αντινεοπλασματικής Αγωγής

ΣΩΤΗΡΗΣ ΚΑΛΙΑΜΠΑΚΟΣ
Α' Καρδιολογική Κλινική ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ

Λέξεις ευρετηρίου
Πνευμονική υπέρταση, καρκίνος, αντινεοπλασματική αγωγή

Επικοινωνία
Σωτήρης Καλιαμπάκος
Καρδιολόγος
Αναπληρωτής Διευθυντής
Α' Καρδιολογική Κλινική ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ,
μέλος του πυρήνα της ΟΕ Καρδιο-Ογκολογίας της ΕΚΕ
E-mail: skaliampakos@gmail.com

Ορισμός τοξικότητας-Αίτια-Συχνότητα

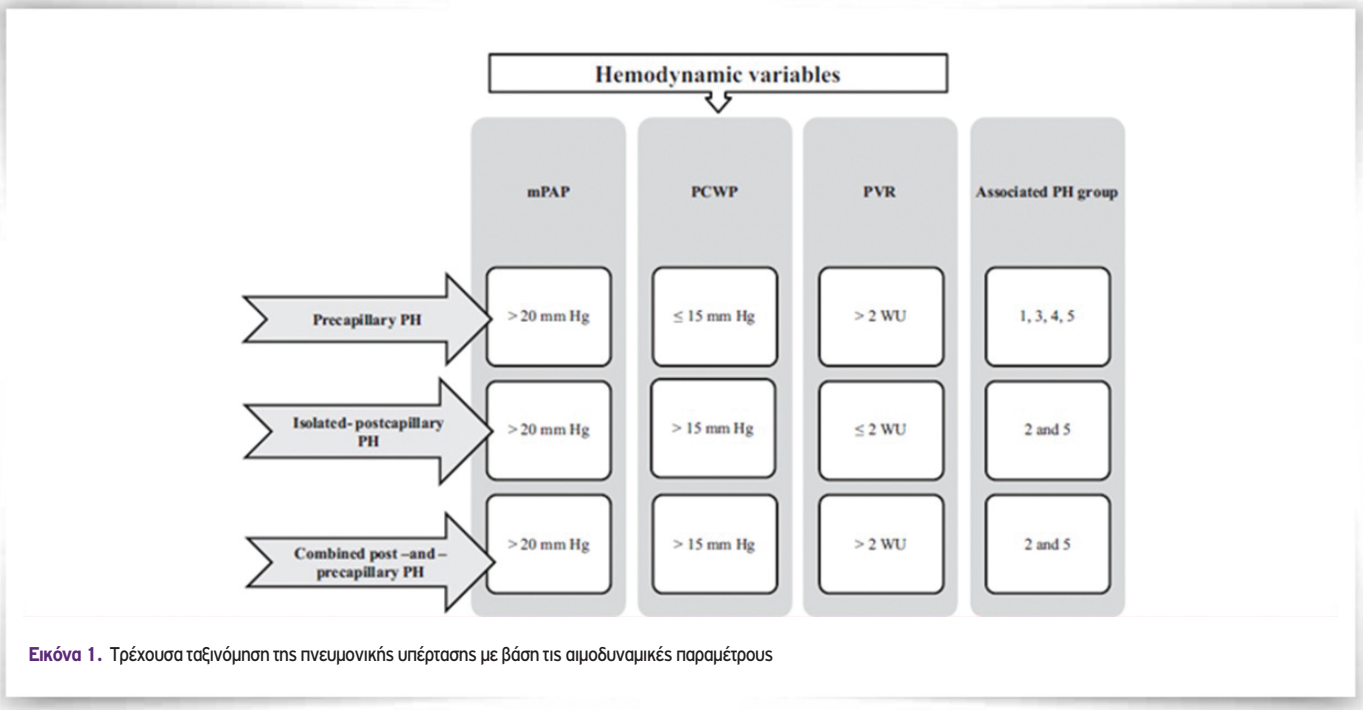
Η πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου (CRT-PH) είναι μια όχι συχνή, αλλά δυνητικά επικίνδυνη εκδήλωση καρδιοτοξικότητας. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) του 2022, ως πνευμονική υπέρταση ορίζεται η αυξημένη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση άνω των 20mmHg.[1] Οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες που συχνότερα σχετίζονται με την εκδήλωση της πνευμονικής υπέρτασης είναι: Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs) και ιδιαίτερα το dasanitib, οι αλκυλιοειδείς παράγοντες, οι αναστολείς του πρωτεασώματος, η ακτινοθεραπεία και η ανοσοθεραπεία. Η CRT-PH προκαλείται μέσω της άμεσης ή έμμεσης δράσης στις πνευμονικές αρτηρίες, τις πνευμονικές φλέβες, το πνευμονικό παρέγχυμα ή την αριστερή κοιλία.

Ενώ η συχνότητα της πνευμονικής υπέρτασης υπολογίζεται στο 1% του γενικού πληθυσμού η CRT-PH υπολογίζεται από 0,45% έως 15,4% ανάλογα τη θεραπεία των ασθενών με νεοπλασματική νόσο.

Κατάταξη

Σύμφωνα με την κλασική διάκριση ανάλογα με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πρόκλησης, η πνευμονική υπέρταση διακρίνεται σε προτριχοειδική, αμιγώς μετατριχοειδική και μεικτού τύπου (προτριχοειδική και μετατριχοειδική) πνευμονική υπέρταση.[4] **(Εικόνα 1)**.

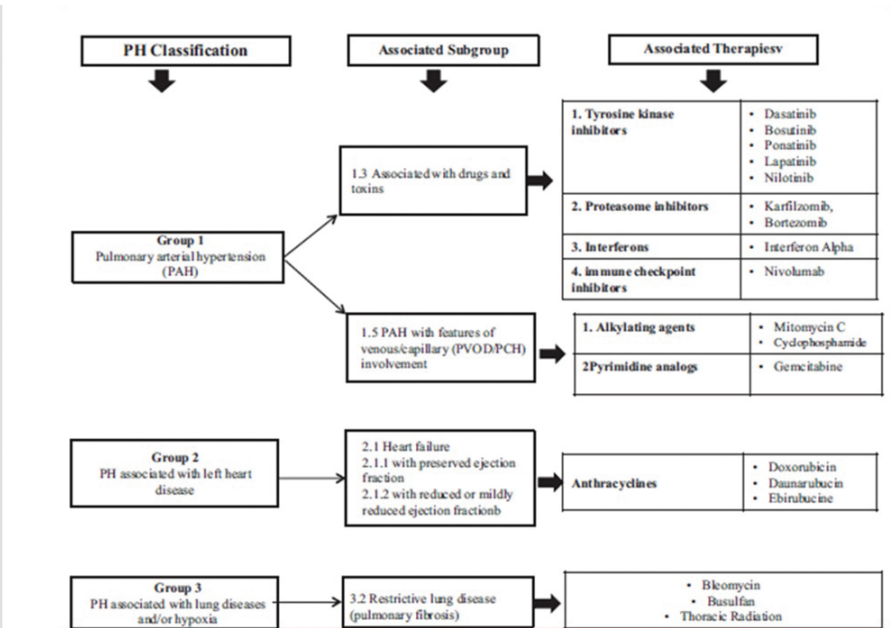
Επίσης, η πνευμονική υπέρταση ανάλογα με την αιτία περιλαμβάνει (1) την ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση, (2) την σχετιζόμενη με αριστερή καρδιοπάθεια, (3) την σχετιζόμενη με πνευμονοπάθεια ή/και υποξία, (4) την σχετιζόμενη με χρόνια θρομβοεμβολική νόσο και (5) την σχετιζόμενη με ασαφείς ή/και πολυπαραγοντικούς μηχανισμούς. Σε ασθενείς με



Εικόνα 1. Τρέχουσα ταξινόμηση της πνευμονικής υπέρτασης με βάση τις αιμοδυναμικές παραμέτρους

κακοήθεια συναντώνται και οι πέντε κατηγορίες είτε ως CRT-PH είτε ως απευθείας επίδραση του καρκίνου.

Τέλος, η CRT-PH χωρίζεται σε 3 τύπους ανάλογα με την αιτία και την παθοφυσιολογική διαταραχή.[4] **(Εικόνα 2)**



Εικόνα 2. Ταξινόμηση της πνευμονικής υπέρτασης που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου

Τύπος Ι. Προτριχοειδική πνευμονική υπέρταση με 2 υποκατηγορίες. Η πρώτη υποκατηγορία (αμιγώς προτριχοειδική) συνδέεται με τη δράση φαρμάκων ή τοξινών, όπως οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (Dasanitib, Bosunitib, Posanitib, Lapanitib, Nilotinib), οι αναστολείς του πρωτεασώματος (Karflizomib, Bortezomib), η ιντερφερόνη και η ανοσοθεραπεία (Nivolumab). Στη δεύτερη υποκατηγορία η πνευμονική υπέρταση προκαλείται λόγω φλεβο-αποφρακτικής νόσου και έχει κακή πρόγνωση. Την προκαλούν κυρίως οι αλκυλιοειδείς παράγοντες (Mitomysin C, κυκλοφωσφαμίδη) και τα ανάλογα της πυριμιδίνης (Gemcitabine).

Η dasanitib αποτελεί το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα πρόκλησης CRT-PH. Είναι μη εκλεκτικός ανταγωνιστής της τυροσινικής κινάσης και έχει ένδειξη στη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας με θετικό χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας, καθώς και στην αντιμετώπιση της χρόνιας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Ως μηχανισμοί δημιουργίας πνευμονικής υπέρτασης θεωρούνται η off-target αναστολή της bcr-abl, μιας σημαντικής c-src τυροσινικής κινάσης που παίζει σημαντικό ρόλο στον πνευμονικό αγγειακό τόνο και η αναστολή των PDGFs που προκαλούν πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των πνευμονικών αγγείων με αποτέλεσμα την πνευμονική αγγειοσύσπαση. Εμπλέκεται δε, στην αυξημένη παραγωγή μιτοχονδριακών ελεύθερων ριζών οξυγόνου που συμβάλλουν στην απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και στην παραγωγή πλευριτικού υγρού μέσω αυξημένης διαπερατότητας του ενδοθηλίου των πνευμόνων. Υπολογίζεται ότι περίπου 11% των ασθενών που λαμβάνουν dasanitib θα αναπτύξουν πνευμονική υπέρταση 8 έως 40 μήνες από τη λήψη. Τα 2/3 εξ αυτών αφορούν γυναίκες.[3]

Τύπος ΙΙ. Αφορά την πνευμονική υπέρταση που οφείλεται σε αριστερή καρδιοπάθεια με τη μορφή της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο, ενδιάμεσο ή χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας με κύρια κατηγορία πρόκλησης τις ανθρακυκλίνες (Doxorubicn, Daunorubicin, Epirubicin). Αποτελεί την πιο συχνή εκδήλωση CRT-PH και είναι δοσοεξαρτώμενη, ενώ και αρκετές άλλες κατηγορίες φαρμάκων μπορούν να την προκαλέσουν (αλκυλιοειδείς παράγοντες, αναστολείς πρωτεασώματος, ICIs, VEGFis, EGFR, ταξάνες).

Τύπος ΙΙΙ. Η βασική διαταραχή που προκαλεί πνευμονική υπέρταση είναι η περιοριστική πνευμονοπάθεια και μπορούν να την εκδηλώσουν η Bleomycin, το Busulfan και η ακτινοθεραπεία στο θώρακα. Υπολογίζεται ότι 10% των ασθενών που λαμβάνουν Bleomycin θα εκδηλώσουν πνευμονική υπέρταση περίπου 4 εβδομάδες από την χορήγηση με βασικό μηχανισμό την πνευμονική ίνωση.

Διάγνωση

Η διάγνωση της CRT-PH ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την πνευμονική υπέρταση.[5] Η λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση είναι απαραίτητα χωρίς να έχουν πάντα ειδικά παθολογικά ευρήματα. Αξιολογούνται ιδιαίτερα η νέα εκδήλωση μειωμένης ικανότητας για άσκηση, η δύσπνοια, η εύκολη κόπωση και η κατακράτηση υγρών. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) μπορεί να εμφανίσει ευρήματα υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας, αλλά ένα φυσιολογικό ΗΚΓ δεν αποκλείει την CRT-PH.

Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς παίζει πρωταρχικό ρόλο. Μία μέτρηση της ταχύτητας της ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας (TRV) ≤2,8 m/s σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα πνευμονικής υπέρτασης χαμηλή, ενώ ταχύτητα ≥3,4 m/s αυξάνει την πιθανότητα και καθιστά αναγκαία τη διακοπή της αγωγής που ευθύνεται για την αύξηση των πνευμονικών πιέσεων. Άλλα συνηγορητικά υπερηχογραφικά ευρήματα αποτελούν: σχέση βασικών διαμέτρων δεξιάς και αριστερής κοιλίας >1, διάμετρος κάτω κοίλης φλέβας >21 mm χωρίς αναπνευστική διακύμανση, acceleration time του RVOT <105 ms.

Η οριστική διάγνωση τίθεται με δεξιό καθετηριασμό και οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τεστ αντιδραστικότητας (vasoreacitive test) κατά τον δεξιό καθετηριασμό με χρήση αγγειοδιασταλτικών ουσιών για την επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Αντιμετώπιση

Συνιστάται ο αποκλεισμός άλλων αιτιών πνευμονικής υπέρτασης πριν αποφασιστεί η διακοπή της αντινεοπλασματικής αγωγής γιατί κύριο μέλημα παραμένει η απρόσκοπτη χορήγηση της θεραπείας για τη βασική νόσο.

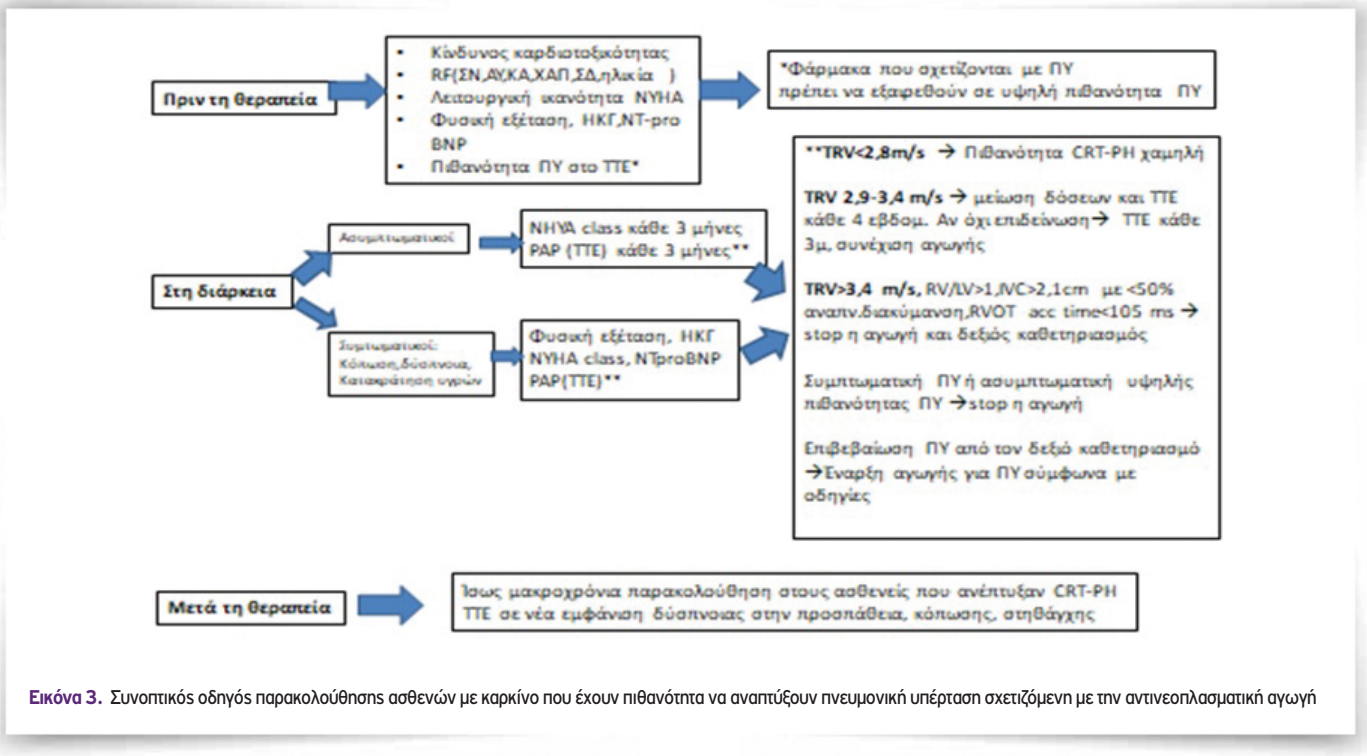
Σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια μυελογενή λευχαιμία που λαμβάνουν Dasanitib και εμφανίζουν TRV >3,4m/s ή άλλα υπερηχογραφικά ευρήματα με υψηλή πιθανότητα πνευμονικής υπέρτασης συνιστάται η άμεση διακοπή της αγωγής και δεξιός καθετηριασμός για την οριστική επιβεβαίωση της διάγνωσης. Σε επιβεβαίωση της διάγνωσης χορηγείται ειδική αγωγή (sildenafil, bosentan, prostacycline στις περισσότερες περιπτώσεις και ανταγωνιστές ασβεστίου λιγότερα συχνά)[6]. Εφόσον υπάρχει βελτίωση των δεικτών και TRV <2,8 m/s προτείνεται η επιλογή ενός άλλου αναστολέα της bcr-abl κινάσης. Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που λαμβάνουν dasanitib και έχουν TRV 2,9-3,4 m/s συνιστάται μείωση της δόσης και υπερηχογραφικός έλεγχος ανά 4 εβδομάδες. Αν δεν υπάρξει επιδείνωση των δεικτών ο έλεγχος προτείνεται να γίνεται ανά 3 μήνες.

Παρά τις παρεμβάσεις η πνευμονική υπέρταση μπορεί να παραμείνει στο 1/3 των ασθενών που λαμβάνουν dasanitib ή άλλες εναλλακτικές θεραπείες και αυτό δυσκολεύει την αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου.

Στη φλεβο-αποφρακτική νόσο που ανήκει στην κατηγορία I CRT-PH, οι διαθέσιμες θεραπείες για την πνευμονική υπέρταση μπορεί να επιδεινώσουν τη νόσο. Συνιστάται άμεση διακοπή της υπεύθυνης φαρμακευτικής αγωγής και έναρξη θεραπείας με στεροειδή. Επιπλέον, χορηγούνται αγγειοδιασταλτικά, ανοσοκατασταλτικά αγωγή, αντιπηκτικά και οξυγονοθεραπεία.

Στις κατηγορίες II,III CRT-PH προτείνεται επίσης η διακοπή των υπεύθυνων φαρμάκων και η αντιμετώπιση της καρδιακής και αναπνευστικής ανεπάρκειας σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Η ειδική θεραπεία για πνευμονική υπέρταση δεν έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στην πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Στην **Εικόνα 3** δίνεται ένας συνοπτικός οδηγός παρακολούθησης των ασθενών που έχουν πιθανότητα να αναπτύξουν CRT-PH πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για νεοπλασματικές ασθένειες.[4]



Εικόνα 3. Συνοπτικός οδηγός παρακολούθησης ασθενών με καρκίνο που έχουν πιθανότητα να αναπτύξουν πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με την αντινεοπλασματική αγωγή

Συμπεράσματα

I. Η CRT-PH είναι μια όχι συχνή, αλλά δυνητικά επικίνδυνη εκδήλωση καρδιοτοξικότητας από αντινεοπλασματική αγωγή για αρκετές μορφές καρκίνου. Πιο συχνά την προκαλούν οι TKIs, οι αλκυλιοιεδείς παράγοντες, οι αναστολείς του πρωτεασώματος, η ανοσοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και οι ανθρακυκλίνες.

II. Ο καρκίνος επίσης μπορεί να προκαλέσει πνευμονική υπέρταση μέσω διάφορων μηχανισμών (απευθείας τοξική δράση στα πνευμονικά αγγεία, θρομβοεμβολική νόσος κλπ).[7]

III. Η πευμονική αρτηριακή πίεση πρέπει να υπολογίζεται με διαθωρακικό υπερηχογράφημα πριν την έναρξη, κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν CRT-PH.

IV. Όταν η πιθανότητα διάγνωσης πνευμονικής υπέρτασης είναι υψηλή προτείνεται η διακοπή της υπεύθυνης αγωγής και δεξιός καθετηριασμός. Επί επιβεβαίωσης της διάγνωσης συνιστάται η έναρξη ειδικής αγωγής σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες.

V. Σε TRV 2,9-3,4 m/s η οδηγία είναι μείωση της πιθανά υπεύθυνης αγωγής και τακτική ανά 4 εβδομάδες παρακολούθηση της πνευνονικής αρτηριακής πίεσης. Επί μη επιδείνωσης προτείνεται η συνέχιση της αγωγής και η παρακολούθηση της πνευνονικής αρτηριακής πίεσης ανά 3 μήνες.

Βιβλιογραφία

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC ScientificDocument Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-4361.
2. Montani D, Seferian A, Savale L, Simonneau G, Humbert M.Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak.Eur Respir Rev. 2013;22(129):244-250
3. Hong JH, Lee SE, Choi SY, et al. Reversible Pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib for chronic myeloid leukemia.Cancer Res Treat. 2015;47(4):937-942
4. Gürdoğan et al. Cancer Therapy-Related Pulmonary Hypertension. Anatol J Cardiol 2023; 27(6): 299-307
5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
6. Garg L, Akbar G, Agrawal S, et al. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a review. Heart Fail Rev. 2017;22(3):289-297
7. Cancer Therapy-Associated Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Dysfunction: Etiologies and Prognostic Implications. Leiva et al Rev. Cardiovasc. Med. 2024; 25(3): 87